



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



⑪ Veröffentlichungsnummer: **0 217 975 B1**

⑫

EUROPÄISCHE PATENTSCHRIFT

⑯ Veröffentlichungstag der Patentschrift: **04.12.91**

⑮ Int. Cl. 5: **A61K 33/00, A61K 7/48**

⑯ Anmeldenummer: **85112766.2**

⑯ Anmeldetag: **08.10.85**

Die Akte enthält technische Angaben, die nach dem Eingang der Anmeldung eingereicht wurden und die nicht in dieser Patentschrift enthalten sind.

⑯ Salzmischung zur Behandlung der Schuppenflechte (Psoriasis) und anderer Hautkrankheiten.

⑯ Veröffentlichungstag der Anmeldung:
15.04.87 Patentblatt 87/16

⑯ Patentinhaber: **PSORI-MED AG**
Dufourstrasse 101
CH-8034 Zürich(CH)

⑯ Bekanntmachung des Hinweises auf die Patenterteilung:
04.12.91 Patentblatt 91/49

⑯ Erfinder: **Blener, Hans Prof. Dr.**
Heilmannstrasse 21
W-8000 München 71(DE)

⑯ Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE FR GB IT LI NL SE

⑯ Vertreter: **Liesegang, Roland, Dr.-Ing. et al.**
FORRESTER & BOEHMERT Widenmayerstrasse 4
W-8000 München 22(DE)

⑯ Entgegenhaltungen:
WO-A-84/04885
DE-A- 2 124 735

CHEMICAL ABSTRACTS, Band 103, Nr. 15, 14.
Oktober 1985, Seite 82, Nr. 116251g, Columbus, Ohio, US; J. SHANI et al.: "Skin penetration of minerals in psoriasis and guinea pigs bathing in hypertonic salt solutions", & **PHARMACOL. RES. COMMUN.** 1985, 17(6), 501-12

K.S. SPIEGLER: "Salt-water purification", 1962, John Wiley & Sons Inc., New York, US.

EP 0 217 975 B1

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingereicht, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99(1) Europäisches Patentübereinkommen).

Beschreibung

In Europa und den USA leiden zwischen 2 und 3 % der Bevölkerung an Psoriasis vulgaris. Da es sich dabei um einen genetischen Defekt handelt, kann keine therapeutische Methode eine Dauerheilung gewährleisten. Alle Heilverfahren zielen deshalb auf Symptomfreiheit für möglichst lange Zeit, d.h. in der Regel 6 - 12 Monate.

Die erfahrungsgemäß immer wiederkehrende Psoriasis, die in besonders schweren Fällen sogar lebensbedrohend sein kann, erfordert meist eine Behandlung der Patienten mit Unterbrechungen über die ganze Lebenszeit, wobei das Auftreten bereits in der Jugend oft zu Therapiezeiten über mehrere Jahrzehnte zwingt. Mit der Anwendungsdauer steigt naturgemäß das Behandlungsrisiko, da übliche Mittel wie die Corticosteroide kumulierende Langzeit-Nebeneffekte aufweisen. Entsprechendes gilt für Dermatosen und sogar Melanome - der sogenannte Lichthautkrebs - bei ausgedehnter, jahrelanger UV-Bestrahlung.

Deshalb hat sich in den letzten Jahren die Suche nach natürlichen Heilverfahren ohne unkalkulierbare Risiken durch Nebeneffekte verstärkt. Das verbreitetste Beispiel ist die Badetherapie am Toten Meer, die schon im Altertum angewandt wurde.

Sie hat drei wesentliche Nachteile: Erstens machen die hohen Kosten Reise und Aufenthalt nur für wenige erschwinglich. Zweitens belasten das heiße, ungewohnte Klima und die Strapazen der Reise besonders ältere Patienten und können der Therapie entgegenwirken. Drittens werden bei der Totes Meer-Behandlung immer wieder Allergien oder Reaktionen beobachtet, die auf den Gehalt an Verunreinigungen, organischen Verbindungen etc. zurückzuführen sind. Bekanntlich hat das Tote Meer keinen Abfluß und nimmt seit Jahrtausenden Abfälle, in neuerer Zeit auch Hotel- und Industrieabwässer und schließlich die Hautabschilferungen u.s.w. von Tausenden kranker Badenden irreversibel auf. Seit 1978 gilt das Tote Meer als chemisch "umgekippt". Ein biologischer Abbau findet, wegen des Fehlens geeigneter Mikroorganismen, in der Hochkonzentrierten Salzlösung nicht statt.

Ein Transport des Toten Meer-Wassers kommt aus Kostengründen praktisch nicht in Frage, auch nicht ein Eindampfen zur Trockne wegen des Energieverbrauchs und der Korrosionsprobleme. Auch wäre dadurch das Problem der Verschmutzung, Allergie- und sonstigen Reaktionen nicht zu lösen. Gleiches gilt von Salzen, die am Toten Meer aus Salzstöcken, Eindampfrückständen oder natürlichen Ablagerungen gewonnen werden. Sie unterscheiden sich von dem Anmeldungsgegenstand u. a. dadurch, daß es sich um natürliche Produkte mit wechselnder Zusammensetzung und vor allem wechselnder Reinheit handelt, die undefinierte Stoffe enthalten oder jederzeit enthalten können.

Bekanntlich muß immer ein bestimmter Prozentsatz von Patienten die Behandlung am Toten Meer einschränken oder gar abbrechen, da außer Allergien weitere Beschwerden wie z. B. Kreislaufprobleme auftreten oder die Krankheit sich sogar noch verschlimmert.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es demnach, eine Lösung zu finden, die bei vergleichbarer Wirksamkeit alle diese Nachteile vermeidet.

Die Lösung der Aufgabe ergab sich in überraschender Weise durch die in den Ansprüchen dargelegten Mittel bzw. durch das dort beanspruchte Verfahren zu ihrer Herstellung.

Das Baden in Lösungen von Salzmischungen der erfahrungsgemäßen Zusammensetzung bzw. Ihr Aufbringen auf die Haut führte zu unerwartet bemerkenswerten Heileffekten. Besonders überraschend aber ist, daß selbst bei Hunderten bisher behandelter Patienten kein einziger Fall von Allergie und dergleichen auftrat und aus den beim Toten Meer geschilderten Gründen noch keine einzige Behandlung abgebrochen werden mußte. Dieser so günstige Befund war keinesfalls zu erwarten und stellt eine erhebliche Verbesserung der Heilmethode dar.

Die erfahrungsgemäße Salzmischung wurde klinisch getestet und ist seit dem 26. Oktober 1984 vom deutschen Bundesgesundheitsamt als apothekenpflichtiges Arzneimittel zugelassen.

Entsprechend positive Auswirkungen hat die erfahrungsgemäße Salzmischung bei Akne, die bei rd. 15 % der europäischen Jugendlichen im Alter von 12 - 25 Jahren so stark auftritt, daß eine Therapie angebracht ist, sowie bei z. B. Neurodermitis, Ichthyosis und anderen Hautkrankheiten.

Zur Unterstützung der Heilbehandlung, die balneologisch möglicherweise auch auf eine Erhöhung der Serum-Bromgehalte zurückgeht, kann bei der Anwendung des erfahrungsgemäßen Mittels auch eine Bestrahlung mit UV-Licht, Schall oder elektromagnetischer Strahlung beliebiger Wellenlänge herangezogen werden. Auch können vorteilhaft zur Unterstützung der Therapie bekannte Wirkstoffe für die Hautbehandlung eingesetzt werden wie beispielsweise Tee- und -derivate, Salicylsäure und -derivate oder auch rückfettende und hautschützende Präparate, Antiseptika, Antimykotica, Dermatica und/oder lichtabsorbierende Substanzen. Diese Zusätze können auch direkt in die Salzmischung eingearbeitet werden.

Dergleichen ist es je nach Hauttyp und -beschaffenheit der Patienten sowie Badtemperatur und -dauer vorteilhaft, die Konzentration der erfahrungsgemäßen Salzlösungen zu variieren. Beispielsweise wird man

Patienten mit starken Hautläsionen nur eine Anfangs-Salzkonzentration von 0,5 - 8 Gewichts-% zumuten, während es in anderen Fällen angebracht sein kann, die Wirkung durch Konzentrationen bis etwa 34 Gewichts-% zu beschleunigen.

5 Zur leichteren Dosierung kann die erfindungsgemäße Salzmischung auch in Granulat- oder Tablettens-
form (ggf. mit Sprengmitteln) angewendet werden oder auch in konzentrierter Lösung, die vor Gebrauch zu
verdünnen ist.

10 Eine besonders vorteilhafte Anwendungsform besteht darin, daß anstelle der flüssigen Salzlösung diese
in Gelform appliziert wird. Dadurch wird weit weniger Sustanz als beim Baden benötigt, und man kann
gezielt nur bestimmte Körperstellen behandeln, ohne daß andere mit dem Mittel in Berührung kommen.

15 Dasselbe gilt für die Anwendung von Kompressen.

20 Zur Herstellung des Salzgels wird die Salzlösung durch Zusätze von z. B. organischen Polymeren
geliert, wie sie in den deutschen Offenlegungsschriften DE 31 03 499 A 1 oder 34 32 573 A 1 beschrieben
sind. Eine andere, besonders bevorzugte Möglichkeit ist die Verwendung von Celluloseestern oder -ethern,
von denen bereits 1 - 2 Gewichts-% zur Gellierung ausreichen. Das Gel kann dabei transparent bleiben, was
25 bei zusätzlicher UV-Bestrahlung Vorteile bietet, oder auch eingefärbt werden, z. B. schwarz zur Absorption
von IR-Strahlung. Aus dem gleichen Grunde kann auch die Salzmischung eingefärbt werden.

25 Als sehr vorteilhaft für die Stabilität und Hautverträglichkeit hat sich ein Zusatz von 1 - 20 % Glykolen
und insbesondere von Glycerin erwiesen.

20 Außer in Gelform kann die erfindungsgemäße Salzmischung auch dispergiert oder als Lösung emulgiert
oder z. B. in handelsüblichen Salbengrundlagen eingesetzt werden.

Patentansprüche

25 1. Lösung einer Salzmischung zur Behandlung der Schuppenflechte (Psoriasis) und anderer Hautkrankheiten wie Akne, Neurodermitis, Ichthyosis, dadurch gekennzeichnet, daß die Lösung eine Konzentration von mindestens 0,5 und höchstens 34 Gewichtsprozent aufweist und daß die zur Herstellung der Lösung benutzte Salzmischung folgende Zusammensetzung aufweist (in g/kg Salzmischung, Rest zu 1.000 g ist Kristallwasser):

Magnesium	20 - 285	Chlorid	20 - 730
Natrium	11 - 266	Bromid	0,2 - 29
Calcium	2 - 235	Sulfat	0,2 - 22
Kalium	2 - 95	Borat	0,05 - 14
Strontium	0,02 - 10,5	Silikat	0,02 - 14
Eisen	0,02 - 8,5	Fluorid	0,001 - 11
Aluminium	0,001 - 6,0	Jodid	0,001 - 9,5
Zink	0,001 - 2,5	Carbonat	0,0002 - 9,0
Lithium	0,001 - 2,0	Hydrogencarbonat	0,0001 - 8,5

40 wobei eine Lösungskonzentration bei 24,06% sowie folgende Zusammensetzung der Salzmischung vom Schutz ausgeschlossen sein sollen:

45

50

55

5	Magnesiumchlorid 6 H ₂ O	581,04
	Natriumchlorid	213,05
	Calciumchlorid 2 H ₂ O	108,46
	Magnesiumchlorid 2 H ₂ O	50,36
	Kaliumchlorid	27,11
	Natriumbromid	11,62
	Aluminiumsulfat 18 H ₂ O	0,2443
	Natriumtetraborat 10 H ₂ O	0,2269
10	Eisenllsulfat 2 H ₂ O	0,1047
	Natriumfluorid	0,0942
	Natriummetasilikat H ₂ O-frei	0,0873
	Kaliumiodid	0,0419
	Zinkchlorid H ₂ O-frei	0,0175
	getrocknetes Magnesiumsulfat	5,373
15	Strontiumchlorid 6 H ₂ O	1,55
	Natriumhydrogencarbonat	0,39
	Lithiumchlorid	0,19
	Natriumcarbonat	0,04

20

2. Mittel zur Behandlung der Psoriasis und anderer Hautkrankheiten nach Anspruch 1, dadurch **gekennzeichnet**, daß die Salzmischung folgenden Zusammensetzung aufweist

25

(in g/kg Salzmischung, Rest zu 1.000 g ist Kristallwasser):

30

Magnesium	55 - 108	Chlorid	340 - 550
Natrium	51 - 126	Bromid	1,5 - 15
Calcium	19 - 36	Sulfat	1,1 - 9
Kalium	10 - 21	Borat	0,4 - 3
Strontium	0,2 - 2	Silikat	0,1 - 2,9
Eisen	0,18 - 1,9	Fluorid	0,1 - 2,2
Aluminium	0,006 - 1,2	Jodid	0,1 - 2,0
Zink	0,02 - 0,8	Carbonat	0,01 - 1,0
Lithium	0,004 - 0,7	Hydrogencarbonat	0,01 - 1,0

35

3. Mittel zur Behandlung der Psoriasis und anderer Hautkrankheiten nach Anspruch 1 und 2, dadurch **gekennzeichnet**, daß die Salzmischung synthetisch, d.h. durch Vermischen von Salzen definierter Reinheit hergestellt wird.

45

4. Verfahren zur Herstellung der Salzmischung nach Anspruch 1 bis 3, dadurch **gekennzeichnet**, daß die Komponenten aus Salzen definierter Reinheit entsprechend der beanspruchten Zusammensetzung vermischt werden.

50

5. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch **gekennzeichnet**, daß die Konzentration der Lösung zwischen 7 und 26 Gew.-% liegt.

55

6. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch **gekennzeichnet**, daß die Lösung in Gel-Form vorliegt.

7. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 3, 5 oder 6, dadurch **gekennzeichnet**, daß die Salzmischung oder das Gel weitere Wirkstoffe für die Hautbehandlung enthält.

55

Claims

1. A solution of a salt mixture for the treatment of psoriasis and other skin diseases such as acne,

EP 0 217 975 B1

neurodermatitis, ichthyosis, characterised in that the solution has a concentration of at least 0.5 and not more than 34% by weight and in that the salt mixture used for preparation of the solution has the following composition (in g/kg salt mixture, remainder up to 1000 g is water of crystallisation):

5	Magnesium	26 - 265	Chloride	26 - 756
	Sodium	11 - 266	Bromide	0,2 - 29
	Calcium	2 - 235	Sulphate	0,2 - 22
	Potassium	2 - 95	Borate	0,05 - 14
10	Strontium	0,02 - 10,5	Silicate	0,02 - 14
	Iron	0,02 - 0,5	Fluoride	0,001 - 11
	Aluminium	0,001 - 6,0	Iodide	0,001 - 9,5
	Zinc	0,001 - 2,5	Carbonate	0,0002 - 9,5
	Lithium	0,001 - 2,0	Hydrogen carbonate	0,0001 - 8,5

15 a solution concentration of 24.06% and the following composition of the salt mixture being excluded from protection:

20	Magnesium chloride 6 H ₂ O	581.04
	Sodium chloride	213.05
	Calcium chloride 2 H ₂ O	108.46
	Magnesium chloride 2 H ₂ O	50.36
	Potassium chloride	27.11
25	Sodium bromide	11.62
	Aluminium sulphate 18 H ₂ O	0.2443
	Sodium tetraborate 10 H ₂ O	0.2269
	Iron (II) sulphate 2 H ₂ O	0.1047
	Sodium fluoride	0.0942
30	Sodium metasilicate, anhydrous	0.0873
	Potassium iodide	0.0419
	Zinc chloride, anhydrous	0.0175
	Dried magnesium sulphate	5.373
	Strontium chloride 6 H ₂ O	1.55
35	Sodium hydrogen carbonate	0.39
	Lithium chloride	0.19
	Sodium carbonate	0.04

40 2. An agent for the treatment of psoriasis and other skin diseases according to claim 1, characterised in that the salt mixture has the following composition (in g/kg salt mixture, remainder up to 1000 g is water of crystallisation) :

45	Magnesium	55 - 108	Chloride	340 - 550
	Sodium	51 - 126	Bromide	1.5 - 15
	Calcium	19 - 36	Sulphate	1.1 - 9
	Potassium	10 - 21	Borate	0.4 - 3
	Strontium	0.2 - 2	Silicate	0.1 - 2.9
50	Iron	0.10 - 1.9	Fluoride	0.1 - 2.2
	Aluminium	0.006 - 1.2	Iodide	0.1 - 2.0
	Zinc	0.02 - 0.8	Carbonate	0.01 - 1.0
	Lithium	0.004 - 0.7	Hydrogen carbonate	0.01 - 1.0

55 3. An agent for the treatment of psoriasis and other skin diseases according to claims 1 and 2, characterised in that the salt mixture is prepared by synthesis, i.e. by mixing salts of defined purity.

4. A process for the preparation of the salt mixture according to claims 1 to 3, characterised in that the components are blended from salts of defined purity in accordance with the composition claimed.

5. An agent according to any one of claims 1 to 3, characterised in that the concentration of the solution is between 7 and 26% by weight.

6. An agent according to any one of claims 1 to 5, characterised in that the solution is presented in gel form.

10 7. An agent according to any one of claims 1 to 3, 5 or 6, characterised in that the salt mixture or the gel contains other active substances for skin treatment.

Revendications

15 1. Solution d'un mélange de sels pour le traitement du psoriasis et d'autres maladies de la peau telles que l'acné, les neurodermites, l'ichthyosis, caractérisée en ce que la solution est à une concentration d'au moins 0,5 et au maximum de 34 % en poids et en ce que le mélange de sels utilisé pour la préparation de la solution est à la composition suivante (en g/kg du mélange de sels, le solde à 1000 g consistant en eau de cristallisation) :

20

	magnésium	20 à 285	chlorure	20 à 750
	sodium	11 à 266	bromure	0,2 à 29
	calcium	2 à 235	sulfate	0,2 à 22
	potassium	2 à 95	borate	0,05 à 14
25	strontium	0,02 à 10,5	silicate	0,02 à 14
	fer	0,02 à 8,5	fluorure	0,001 à 11
	aluminium	0,001 à 6,0	iodure	0,001 à 9,5
	zinc	0,001 à 2,5	carbonate	0,0002 à 9,0
30	lithium	0,001 à 2,0	bicarbonate	0,0001 à 9,5

la concentration de 24,06 % pour la solution et la composition ci-après du mélange de sels étant exclues de la protection :

35

chlorure de magnésium, 6 H ₂ O	581,04
chlorure de sodium	213,05
chlorure de calcium, 2 H ₂ O	108,46
chlorure de magnésium, 2 H ₂ O	50,36
chlorure de potassium	27,11
bromure de sodium	11,62
sulfate d'aluminium, 18 H ₂ O	0,2443
tétraborate de sodium, 10 H ₂ O	0,2269
sulfate de fer-II, 2 H ₂ O	0,1047
fluorure de sodium	0,0942
métasilicate de sodium anhydre	0,0873
iodure de potassium	0,0419
chlorure de Zinc anhydre	0,0175
sulfate de magnésium sec	5,373
chlorure de strontium, 6 H ₂ O	1,55
bicarbonate de sodium	0,39
chlorure de lithium	0,19
carbonate de sodium	0,04

40

45

50

55

2. Produit pour le traitement du psoriasis et d'autres maladies de la peau selon la revendication 1, caractérisé en ce que le mélange de sels est à la composition suivante (en g/kg du mélange de sels, le solde à 1000 g consistant en eau de cristallisation) :

EP 0 217 975 B1

5	magnésium sodium calcium potassium strontium fer aluminium Zinc lithium	55 à 108 51 à 126 19 à 36 10 à 21 0,2 à 2 0,18 à 1,9 0,006 à 1,2 0,02 à 0,8 0,004 à 0,7	chlorure bromure sulfate borate silicate fluorure iodure carbonate bicarbonate	340 à 550 1,5 à 15 1,1 à 9 0,4 à 3 0,1 à 2,9 0,1 à 2,2 0,1 à 2,0 0,01 à 1,0 0,01 à 1,0
10				

3. Produit pour le traitement du psoriasis et d'autres maladies de la peau selon les revendications 1 et 2, caractérisé en ce que le mélange de sels a été préparé par synthèse, c'est-à-dire par mélange de sels à pureté définie.

15 4. Procédé de préparation du mélange de sels selon les revendications 1 à 3, caractérisé en ce que l'on mélange les composants consistant en sels à pureté définie conformément à la composition revendiquée.

20 5. Produit selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que la concentration de la solution se situe entre 7 et 26 % en poids.

25 6. Produit selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que la solution est à l'état de gel.

7. Produit selon l'une des revendications 1 à 3, 5 ou 6, caractérisé en ce que le mélange de sels ou le gel contient d'autres substances actives pour le traitement de la peau.

30

35

40

45

50

55